

# Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na nowotwory z bólem

## Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients

Redakcja:

Wojciech Leppert<sup>1, 2</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>3</sup>

Zespół autorski:

Małgorzata Malec-Milewska<sup>4</sup>, Małgorzata Krajnik<sup>5</sup>, Jan Dobrogowski<sup>6</sup>, Elwira Góraj<sup>7</sup>,  
Lucjan Wyrwicz<sup>8</sup>, Maciej Krzakowski<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Badań nad Jakością Życia, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie

<sup>4</sup>Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

<sup>5</sup>Katedra i Zakład Opieki Paliatywnej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>6</sup>Zakład Badania i Leczenia Bólu, Uniwersytet Jagielloński – Collegium Medicum w Krakowie

<sup>7</sup>Oddział Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>8</sup>Klinika Nowotworów Przewodu Pokarmowego, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>9</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

*Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Powinny one być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.*

## Wstęp

Ból stanowi jeden z najczęstszych objawów występujących u chorych na nowotwory, a zapewnienie najbardziej skutecznego postępowania przeciwbólowego, które jest niezbywalnym prawem każdego pacjenta i równocześnie podstawowym obowiązkiem każdego lekarza i pielęgniarki, pozwala na utrzymanie możliwie najwyższej jakości życia chorych i opiekunów [1].

Według definicji Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu (IASP, *International Association Study of*

*Pain*) ból jest to nieprzyjemne doznanie zmysłowe i doświadczenie emocjonalne, związane z aktualnie występującym lub potencjalnym uszkodzeniem tkanek, względnie opisywanym w kategoriach takiego uszkodzenia. Ból można różnicować ze względu na czas trwania (ostry lub przewlekły), patomechanizm (receptorowy, neuropatyczny lub mieszany) oraz miejsce odczuwania (zlokalizowany lub uogólniony). Nieleczony lub nieskutecznie leczony ból może prowadzić do niekorzystnych zmian w funkcjonowaniu organizmu; sprzyja wystąpieniu lub nasileniu objawów wstrząsu, pogarsza odporność organizmu i stanowi czynnik

Przedrukowano za zgodą z: Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja 2018; 4 (1): 1–15

(Artykuł jest tłumaczeniem pracy z: Leppert W, Wordliczek J et al. Recommendations for assessment and management of pain in cancer patients. *Oncol Clin Pract* 2018; 14: 1–14. DOI: 10.5603/OCP.2018.0005)

istotnie obniżający jakość życia chorych, który utrudnia bądź uniemożliwia prowadzenie skutecznego leczenia przeciwnowotworowego oraz zwiększa wielokrotnie koszty postępowania terapeutycznego. Ból nieleczone lub leczony nieskutecznie może prowadzić do zaburzeń emocjonalnych, psychotycznych i depresji [2]. Ból powinien być rozpatrywany i leczony w kontekście konkretnej sytuacji klinicznej, stanu ogólnego chorego, innych objawów, chorób współistniejących oraz prowadzonego leczenia przeciwnowotworowego; należy także uwzględnić aspekty pozamedyczne (problemy w sferze psychologicznej, socjalnej i duchowej chorych oraz opiekunów).

Częstość występowania bólu u chorych w trakcie leczenia onkologicznego jest oceniana na około 40–50%, natomiast w zaawansowanej chorobie nowotworowej dotyczy około 60–70% pacjentów [3].

W niniejszym opracowaniu przedstawiono standardy postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory.

## Ocena kliniczna bólu

Ocena bólu jest zjawiskiem subiektywnym, co wiąże się z indywidualną wrażliwością chorych na bodźce bólowe, a także wielowymiarowym oddziaływaniem bólu na sferę fizyczną, psychiczną, socjalną i duchową. Istotne znaczenie w jego percepcji odgrywają stan psychiczny chorych i uwarunkowania osobowościowe. Ponadto ważnym problemem praktycznym jest brak obiektywnych mierników bólu, przez co jego ocena kliniczna opiera się nadal na subiektywnej relacji pacjenta, a w przypadku braku możliwości dokonania samooceny – na oszacowaniu bólu dokonanego przez opiekunów chorych i personel medyczny.

Dla indywidualnej oceny nasilenia bólu proste narzędzie stanowi wzrokowa skala analogowa (VAS, *visual analogue scale*), w której pacjent wskazuje punkt odpowiadający odczuwanemu nasileniu bólu na 10-centymetrowej linii ciągłej (od punktu „brak bólu” do punktu „ból najsilniejszy”). Obecnie w codziennej praktyce klinicznej standardowym narzędziem służącym do oceny natężenia bólu jest skala numeryczna (NRS, *numerical rating scale*), w której stopień jego nasilenia chory określa odpowiednią liczbą w przedziale od 0 (brak bólu) do 10 (ból najsilniejszy). Niekiedy do oceny natężenia bólu używana jest skala opisowa Likerta („brak bólu”, „ból słaby”, „ból umiarkowany”, „ból silny”, „ból bardzo silny”). W przypadku dzieci, osób nieznających języka i niepiśmiennych, chorych z deficytami poznawczymi oraz dyslektyków wykorzystywane są skale obrazkowe (np. wyraz twarzy). Oceny nasilenia bólu należy dokonywać przed rozpoczęciem leczenia oraz prowadzić regularne monitorowanie natężenia bólu w trakcie terapii. Nieco bardziej szczegółową ocenę bólu zapewniają zaadaptowane do warunków polskich narzędzia: Karta Oceny Bólu Memorial (MPAC, *Memorial Pain Assessment Card*) i Krótki Inwentarz

Bólu (BPI-SF, *Brief Pain Inventory – Short Form*). Na MPAC składają się:

- trzy skale numeryczne, w których pacjent ocenia natężenie bólu, ulgę w bólu i ogólny nastrój chorych oraz natężenie bólu według skali słownej;
- część wypełniana przez lekarza lub pielęgniarkę, obejmująca patomechanizm, lokalizację i rodzaj bólu (podstawowy i przebiegający) oraz stosowane leczenie.

Kwestionariusz BPI-SF zawiera skale numeryczne natężenia bólu i ulgi w bólu w okresie ostatnich 24 godzin oraz wpływu bólu – w tym samym czasie – na codzienne czynności wykonywane przez pacjentów.

U chorych z neuropatycznym komponentem bólu występują z kolei różne objawy czuciowe, które mogą współistnieć ze sobą w różnych kombinacjach, dlatego badanie kliniczne pacjentów powinno obejmować dotyk, klucie, ucisk, niską i wysoką temperaturę, wibrację, a także sumowanie czasowe. W ostatnich latach opracowano także kilka skal (narzędzi przesiewowych) opierających się na słownym opisie bólu, zawierających (lub nie) elementy badania klinicznego i istotnie ułatwiających rozpoznanie bólu neuropatycznego oraz wdrożenie właściwego leczenia. Przykładowo, skala LANSS (*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) zawiera pięć pytań dotyczących bólu i dwa elementy badania klinicznego; swoistość skali wynosi 85%, a czułość osiąga 80%; jeżeli liczba punktów jest powyżej 12/24, to ból ma charakter głównie neuropatyczny.

Inna skala, DN4 (*Douleur Neuropathique 4 Questions*), zawiera siedem pytań dotyczących objawów i trzy elementy badania klinicznego. Jej swoistość wynosi 83%, a czułość – 90%. Jeśli liczba punktów przekracza 4/10, ból ma charakter głównie neuropatyczny [4].

## Patofizjologia bólu

Patofizjologia bólu obejmuje dwa główne mechanizmy. Pierwszy wiąże się z mechanicznym lub/i chemicznym drażnieniem receptorów bólowych (nocyceptorów) i powoduje ból receptorowy (somatyczny, trzewny). Drugi mechanizm – niezależny od aktywacji receptorów bólowych – jest spowodowany uszkodzeniem somatosensorycznego układu nerwowego i powoduje ból neuropatyczny. Ból neuropatyczny cechują zjawiska hiperalgezji (zwiększonej wrażliwości na bodźce bólowe) i allodynii (wywołanie bólu przez bodźce, które w normalnych warunkach nie powodują bólu). Cechy bólu neuropatycznego, które opisują często chorzy, obejmują uczucie palenia, pieczenia lub rozrywania z częstym współwystępowaniem zaburzeń czucia lub wrażenia podobnego do przechodzenia prądu. Należy podkreślić, że ból neuropatyczny jest trudniejszy do leczenia niż receptorowy, w terapii tego ostatniego skuteczność analgetyków nieopiodowych oraz opioidów jest istotnie większa. Warto zauważyć, że obecnie ból somatyczny kostny wykazuje również cechy

bólu neuropatycznego, przez co jest klasyfikowany jako ból z komponentem neuropatycznym.

Leczenie bólu przewlekłego, o ile jest to możliwe, powinno być skierowane na przyczynę, która go wywołuje, dzięki czemu można uzyskać jego trwałe ustąpienie i zapobiec innym powikłaniom.

Ból odczuwany przez chorych ze względu na okres występowania można podzielić na stały, czyli podstawowy (*background pain*), oraz przebijający (*breakthrough pain*), nazywany również epizodycznym (*episodic pain*) [5]. Ból podstawowy występuje przez ponad 12 godzin w ciągu doby, natomiast ból przebijający jest definiowany jako napad silnego i najczęściej krótkotrwałego bólu o szybkim narastaniu, który pojawia się mimo skutecznie leczonego bólu podstawowego. Czas do wystąpienia maksymalnego nasilenia bólu przebijającego wynosi zazwyczaj kilka minut, a mediana czasu jego trwania – około 30 minut, chociaż epizod bólu może trwać od kilkudziesięciu sekund do kilku godzin. W nowszych publikacjach ból epizodyczny jest rozpoznawany również u chorych z nieskutecznie leczonym bólem podstawowym, kiedy nie są podawane opioidy, a także może występować mimo braku bólu podstawowego. Ból przebijający może pojawić się bez określonej przyczyny, samoistnie (ból idiopatyczny, spontaniczny), lub zostać wyzwolony przez konkretny czynnik (ból incydentalny). Do bólu przebijającego nie jest zaliczany ból końca dawki (*end of dose pain*), występujący przed podaniem kolejnej dawki analgetyku stosowanego regularnie, który wymaga korekty leczenia bólu podstawowego [6].

Ból incydentalny można podzielić na niezależny od woli pacjenta (niedobrowolny) i zależny od jego woli (dobrowolny), czyli wywołany przewidywalną i dobrowolną aktywnością chorego lub czynnościami pielęgnacyjnymi (ból proceduralny). Strategia leczenia bólu spontanicznego i incydentalnego niedobrowolnego polega na podaniu analgetyków o szybkim początku działania przeciwbólowego w chwili wystąpienia bólu, w celu zapewnienia w możliwie najkrótszym czasie skutecznej analgezji. Do tego celu najczęściej stosowane są produkty fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego, podawane drogą przezśluzówkową (donosową, podpoliczkową lub podjęzykową). Natomiast w przypadku wystąpienia bólu wywołanego przewidywalną i dobrowolną aktywnością chorych lub czynnościami pielęgnacyjnymi (ból proceduralny) należy zapobiec wystąpieniu bólu przez odpowiednio wcześniejsze zastosowanie dodatkowej dawki analgetyku, która skutecznie zapobiegnie lub w znacznym stopniu zmniejszy natężenie bólu incydentalnego. Do tego celu można zastosować leki opioidowe o natychmiastowym uwalnianiu podawane drogą doustną lub parenteralną (podskórną – najczęściej w warunkach domowych; dożylną – zwykle w warunkach oddziału) [7].

## Podstawowe zasady postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory

### Leczenie farmakologiczne

W postępowaniu przeciwbólowym u chorych na nowotwory stosowane są farmakoterapia i metody niefarmakologiczne (II, A).

W leczeniu bólu podstawowego (stałego) farmakoterapię należy prowadzić w sposób ciągły dla utrzymania stałego stężenia terapeutycznego leków w krwi, a analgetyki podawane są w regularnych odstępach czasowych najwygodniejszą drogą dla chorego, przy czym w miarę możliwości należy preferować drogę doustną podania analgetyków. Jeśli jednak chory preferuje inną drogę podania bądź kiedy leczenie drogą doustną nie jest możliwe lub występują trudne do leczenia działania niepożądane, analgetyki są podawane innymi drogami. Wskazane jest stosowanie leków o długim czasie działania; w razie potrzeby (bóle przebijające) można podawać leki o szybkim początku analgezji i krótkim czasie działania przeciwbólowego. Częste bóle przebijające (więcej niż 3 epizody na dobę) stanowią wskazanie do rozważenia korekty leczenia bólu podstawowego. Należy monitorować skuteczność i zapobiegać oraz leczyć objawy niepożądane prowadzonej terapii przeciwbólowej.

Stosowanie leków przeciwbólowych jest oparte na schemacie drabiny analgetycznej opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), która dzieli leki przeciwbólowe na trzy grupy [8]:

- I stopień – nieopiodowe leki przeciwbólowe [niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ), paracetamol i metamizol];
- II stopień – „słabe” opioidy (tramadol, kodeina i dihydrokodeina);
- III stopień – „silne” opioidy (morfina, oksykodon, oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol, metadon, hydromorfon).

Leczenie polega na indywidualnym wyborze analgetyku, adekwatnego do natężenia bólu występującego u chorych, i rozpoczyna się od leków ze stopnia I (zwykle przy nasileniu bólu wg NRS 1–3). U chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6) leczenie rozpoczyna się od opioidów II stopnia lub niskich dawek opioidów III stopnia. Podczas leczenia „silnymi” opioidami nie występuje efekt pułapowy (*ceiling effect*), obserwowany podczas leczenia analgetykami I i II stopnia, co pozwala oczekiwać u większości chorych lepszego efektu analgetycznego po zwiększaniu dawki leku. Stosując leki opioidowe z II i III stopnia drabiny analgetycznej WHO, można jednocześnie rozważyć podawanie leków stopnia I (różny mechanizm działania przeciwbólowego). Nie należy natomiast kojarzyć opioidów II i III stopnia. Na każdym stopniu leczenia mogą wystąpić wskazania do podawania leków wspomagających (adiuwantów), które obejmują grupę koanalgetyków (adiuwantów

analgetycznych) zwiększających efekty przeciwbólowe opioidów w niektórych rodzajach bólu (głównie w bólu neuropatycznym i kostnym oraz trzewnym kolkowym), a także leków zapobiegających działaniom niepożądanym opioidów (leki przeczyszczające i przeciwwymiotne).

Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory obejmują:

- podawanie analgetyków drogą doustną i przezskórną (o ile możliwe);
- podawanie analgetyków regularnie w leczeniu bólu podstawowego i doraźnie w epizodach nasilenia bólu;
- wybieranie analgetyku przede wszystkim zależnie od natężenia bólu ocenianego przez chorych;
- dobieranie optymalnej dawki leku indywidualnie z zapewnieniem skutecznej analgezji i akceptowalnych działań niepożądanych;
- monitorowanie skuteczności analgetycznej, działań niepożądanych, jakości życia chorych i opiekunów.

### Nieopiodowe leki przeciwbólowe

Nieopiodowe leki są stosowane samodzielnie w bólu o niewielkim nasileniu (NRS 1–3) oraz pomocniczo, wraz z opioidami, w bólu o natężeniu umiarkowanym (NRS 4–6) i silnym (NRS 7–10).

**Niesteroidowe leki przeciwzapalne** blokują syntezę prostaglandyn poprzez hamowanie aktywności cyklooksygenazy (COX) i – w mniejszym stopniu – ekspresję indukowanej izoformy syntazy tlenu azotu. Ponieważ NLPZ są w większości słabymi kwasami i mogą uszkadzać błonę śluzową żołądka i dwunastnicy, u chorych z grup ryzyka zalecane jest stosowanie równocześnie inhibitora pompy protonowej. Niekorzystne działanie NLPZ na wątrobę manifestuje się najczęściej bezobjawowym zwiększeniem aktywności aminotransferaz; bardziej nasilone działanie hepatotoksyczne może wykazywać nimesulid. Negatywny wpływ NLPZ na nerki może z kolei prowadzić do wystąpienia obwodowych obrzęków, a niekiedy do ostrej niewydolności nerek. U kilku do kilkunastu procent chorych leczonych kwasem acetylosalicylowym lub NLPZ występują napady astmy oskrzelowej. Kwas acetylosalicylowy w sposób nieodwracalny hamuje powstawanie tromboksanów. Istnieje zróżnicowane ryzyko powikłań naczyniowych, związanych ze stosowaniem NLPZ, przy czym najmniejsze ryzyko wykazuje w tym zakresie naproksen, choć lek ten cechuje długi okres półtrwania. Wybór leku z grupy NLPZ powinien opierać się na indywidualnej ocenie chorych w odniesieniu do przewidywanej skuteczności analgetycznej i profilu działań niepożądanych.

U pacjentów w podeszłym wieku przewlekłe leczonych NLPZ należy zachować szczególną ostrożność ze względu na zwiększone ryzyko nasilenia niewydolności serca i nerek. Podawanie NLPZ drogą parenteralną lub doodbytniczą nie powoduje poprawy jakości analgezji ani zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu

z drogą doustną. Nie należy równocześnie podawać dwóch leków z grupy NLPZ, ponieważ nie zwiększa to skuteczności przeciwbólowej, a znacznie podwyższa ryzyko uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego i innych działań niepożądanych. Niesteroidowe leki przeciwzapalne wykazują znaczną skuteczność w terapii bólów kostnych.

**Paracetamol** wykazuje działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe, nie powoduje natomiast obwodowego działania przeciwzapalnego. W dawkach terapeutycznych nie prowadzi do typowych dla NLPZ działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i nerek. Efekt kliniczny po podaniu paracetamolu występuje po około 15–30 minutach, w zależności od postaci farmaceutycznej leku. Stosując paracetamol z zachowaniem właściwego dawkowania (maks. 4 g/d.; u pacjentów w wieku podeszłym – 2 g/d.), najczęściej nie obserwuje się poważniejszych działań niepożądanych z wyjątkiem skórnych reakcji alergicznych. Przy dawkach wyższych lub w wypadku długotrwałego stosowania mogą wystąpić objawy niepożądane, zwłaszcza ze strony wątroby – paracetamol jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością tego narządu. Stosując długotrwale paracetamol, należy zachować szczególną ostrożność u chorych niedożywionych, nadużywających alkoholu i stosujących barbiturany. Paracetamol nie powoduje skurczu oskrzeli u osób z astmą oskrzelową. Połączenie NLPZ i paracetamolu wywołuje synergiczny efekt przeciwbólowy i przeciwgorączkowy [9].

**Metamizol** jest nieopiodowym lekiem przeciwbólowym I stopnia drabiny analgetycznej WHO, pozbawionym działania przeciwzapalnego. Mechanizm działania przeciwbólowego polega głównie na hamowaniu COX-2, COX-3 i, w mniejszym stopniu, COX-1 w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz prawdopodobnie na aktywacji układu opioideoergicznego. Lek wykazuje efekt spazmolityczny, co jest istotne w leczeniu ostrego bólu kolkowego. Maksymalna dawka dobową metamizolu wynosi 5 g. U chorych na nowotwory lek jest najczęściej stosowany w leczeniu bólu przebiegającego i bólu o charakterze kolkowym. Metamizolu nie należy podawać w sposób ciągły dłużej niż 7 dni, z uwagi na wzrost ryzyka działań niepożądanych, szczególnie ze strony układu krwiotwórczego.

### Analgetyki opiodowe

Opioidy odgrywają kluczową rolę w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory poprzez wpływ na trzy rodzaje receptorów opioidowych:  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ , współcześnie określane odpowiednio MOR, DOR i KOR. Receptory opioidowe są zlokalizowane w licznych strukturach ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Efekty działania opioidów zależą od wielu czynników, w tym od powinowactwa do receptorów opioidowych, oddziaływania na układ serotonergiczny, adrenergiczny i receptory N-metylo-D-asparaginowe (NMDA), własności fizykochemicznych oraz charakterystyki farmakokinetycznej. W leczeniu bólu



przebijającego dawka opioidu krótkodziałającego (o natychmiastowym uwalnianiu) podawanego drogą doustną stanowi zwykle około 10–20% całkowitej dobowej dawki podawanego regularnie opioidu. W przypadku stosowania fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego drogą przezśluzówkową zawsze obowiązuje zasada miareczkowania od najniższej dostępnej dawki danego produktu. Powyższa zasada dotyczy również zamiany jednego produktu fentanylu na inny (w tym podawnych tą samą drogą, np. donosowo), a także znacznych zmian w zakresie leczenia bólu podstawowego (istotna zmiana dawki opioidu podstawowego lub rotacja opioidów).

### Analgetyki opioidowe II stopnia drabiny analgetycznej WHO („słabe” opioidy)

Opioidy II stopnia drabiny analgetycznej WHO są stosowane najczęściej u chorych z bólem o umiarkowanym natężeniu (NRS 4–6) [10]. Przekraczanie zalecanych dawek maksymalnych zazwyczaj nie wywołuje dodatkowego efektu przeciwbólowego, natomiast może nasilać działania niepożądane („efekt pułapowy”). W Polsce dostępne są tramadol, kodeina i dihydrokodeina (tab. 1).

**Tramadol** jest najczęściej stosowanym opioidem II stopnia drabiny analgetycznej WHO o efekcie analgetycznym kilkukrotnie słabszym w porównaniu z morfiną (II, A). Tramadol wykazuje podwójny mechanizm działania przeciwbólowego: oprócz oddziaływania na receptory opioidowe (głównie  $\mu$ ) w OUN aktywuje zstępujący układ antynocycetywny poprzez zahamowanie wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny. Tramadol jest metabolizowany w wątrobie przez enzymy cytochromu P-450, a następnie wydany – w około 90% (po podaniu drogą doustną) przez nerki i w około 10% ze stolcem. Efekt analgetyczny tramadolu zależy od aktywności enzymu CYP2D6, który katalizuje przemianę związku macierzystego do O-desmetylotramadolu (M1), wykazującego istotny efekt analgetyczny przez aktywację receptorów opioidowych  $\mu$ . Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są nudności i nadmierne pocenie się, szczególnie na początku leczenia. Zaletą tramadolu jest mniejszy wpływ na motorykę przewodu pokarmowego i słabe działanie zapierające na stolec w porównaniu do innych opioidów. Tramadol jest dostępny w wielu postaciach, także w formie o kontrolowanym uwalnianiu. Stosowane są tabletki, kapsułki i krople drogą doustną (40 kropli = 100 mg) i ampułki, które można podawać drogą podskórną, dożylną i rzadziej domięśniową. Lek należy stosować w dawkach do 400 mg na dobę – podzielonych (co 4–6 godz.) lub w formach o przedłużonym działaniu (co 12 godz.). W bólach przebiegających podczas leczenia tramadolem jako lekiem podstawowym stosuje się produkty tramadolu o natychmiastowym uwalnianiu. Tramadol jest dostępny w produktach w połączeniu z paracetamolem, co przyspiesza początek działania leku i powoduje synergistyczny efekt przeciwbólowy.

W przypadku niewydolności nerek, ze względu na wydłużony okres półtrwania tramadolu i aktywnego metabolitu, zalecane jest zmniejszenie dawki leku oraz wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami bądź rotacja na inny opioid. Podobnie wydłużenie odstępów czasowych pomiędzy podaniem kolejnych dawek leku i zmniejszenie dawki zalecane jest u chorych z zaburzeniami czynności wątroby. U chorych z padaczką w wywiadzie tramadol nie jest zalecany ze względu na wzrost ryzyka wystąpienia drgawek, przy czym u chorych bez padaczki w wywiadzie lek nie zwiększa tego ryzyka. Ze względu na wzrost stężenia porfiryn tramadol podwyższa ryzyko napadów u chorych na ostrą porfirię. Tramadolu nie należy podawać łącznie z lekami przeciwdepresyjnymi hamującymi wychwyt zwrotny serotoniny i trójpierścieniowymi, ponieważ mogłoby to prowadzić do wystąpienia objawów zespołu serotoninowego, a także karbamazepiny, która pogarsza efekt analgetyczny leku.

**Kodeina** jest agonistą receptora opioidowego  $\mu$ , o sile działania przeciwbólowego około 10-krotnie mniejszej od morfiny (I, A). Kodeina jest prolekiem – wykazuje działanie przeciwbólowe zależne od przemiany do morfiny uwarunkowane aktywnością enzymu CYP2D6, a także innych metabolitów (głównie kodeino-6-glukuronidu). Ze względu na silne właściwości przeciwkaszlowe jest uważana za lek z wyboru u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu, u których jednocześnie występuje kaszel. Częste działanie niepożądane kodeiny stanowi zaparcie stolca. Kodeina jest stosowana wyłącznie drogą doustną w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu lub roztworu. Efekt przeciwbólowy występuje po około 15–30 minutach i utrzymuje się przez około 4–6 godzin ( $T_{1/2}$  3–4 godz.). Maksymalna dawka dobową kodeiny wynosi 240 mg. Lek ten jest także dostępny w produktach złożonych z paracetamolem, paracetamolem i kofeiną, ASA oraz z ibuprofenem.

**Dihydrokodeina (DHC)** jest pochodną kodeiny. Stosunek siły działania DHC do morfiny podawanych drogą doustną wynosi około 1:5. Metabolizm leku przebiega głównie do DHC-6-glukuronidu i dihydromorfiny; działania niepożądane są zwykle mniej nasilone niż w wypadku kodeiny. W przeciwieństwie do kodeiny i tramadolu efekty analgetyczne DHC nie zależą od aktywności enzymu CYP2D6. Dihydrokodeina jest dostępna wyłącznie w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu, które należy stosować co 12 godzin. Maksymalna dawka dobową DHC wynosi 240 mg. Lek ten jest zalecany u chorych z bólem o umiarkowanym nasileniu, często z towarzyszącymi kaszlem i dusznością.

Wspólną cechą metabolizmu tramadolu i kodeiny jest zależność efektu przeciwbólowego i działań niepożądanych od genetycznie uwarunkowanej aktywności enzymu CYP2D6, a także wydalanie drogą układu moczowego (to ostatnie dotyczy także DHC), natomiast analgezja i działania niepożądane DHC nie zależą od aktywności tego enzymu. Na II stopniu drabiny analgetycznej WHO można stosować niskie dawki „silnych” opioidów (morfina do

Tabela 1. Najczęściej stosowane opioidy w leczeniu bólu u chorych na nowotwory

Lek	Droga podania, preparat	Dawkowanie początkowe, uwagi	Okres działania (godz.)
Tramadol	Doustna: krople (40 kropli = 100 mg; krople z dozownikiem – 1 dawka = 5 kropli), kapsułki 50 mg	Krople przydatne szczególnie w okresie miareczkowania dawki i do leczenia bólu przebiegającego; 5–20 kropli (12,5–50 mg) co 4–6 godzin; w leczeniu bólu przebiegającego zwykle 10–20 kropli, w zależności od dawki podawanej regularnie, w leczeniu bólu podstawowego	4–6
	Doustna: tabletki i kapsułki o kontrolowanym uwalnianiu 50, 100 i 200 mg	50–100 mg co 12 godzin	12
	Podskórna i dożylna: chlorowodorek tramadolu – ampułki 50 mg/1 ml, 100 mg/2 ml	Droga podskórna: zwykle 20–50 mg co 4–6 godzin	4–6
		Droga dożylna: zazwyczaj wykorzystywana w warunkach oddziału bądź w poradni, najczęściej dawka 50–100 mg w powolnym wlewie Dawka maksymalna tramadolu wynosi 400 mg na dobę; podwójny (opioi-dowy i nieopioi-dowy) mechanizm analgezji, rzadsze zaparcia w porównaniu z innymi opioidami; przy rozpoczęciu leczenia tramadolem wskazane profilak-tyczne dołączenie leku przeciwwymiotnego (haloperidol lub tietylperazy-na); analgezja i działania niepożądane (głównie w zakresie komponentu opioi-do-wego) zależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6	4
Kodeina	Doustna: tabletki 20 mg, roztwór wodny	Dawka maksymalna: 240 mg na dobę; kodeina jest w znacznym stopniu jest prolekiem (metabolizowana częściowo do morfiny drogą enzymu CYP2D6); analgezja i działania niepożądane są zależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6	4–6
Dihydro-kodeina	Doustna: tabletki o kontro-lowanym uwalnianiu 60 i 90 mg	Dawka początkowa: zwykle 2 × 60 mg, dawka maksymalna: 240 mg na dobę; analgezja i działania niepożądane niezależne od polimorfizmu enzymu CYP2D6	12
Morfiny	Doustna: tabletki podzielne 20 mg, roztwór wodny	Przeznaczone głównie do miareczkowania dawki i leczenia bólu przebiegające-go; chorzy nieleczeni opioidami: około 2,5–5 mg co 4–6 godzin; chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami: około 5–10 mg co 4–6 godzin; w leczeniu bólu przebiegającego: zwykle 10–20% dawki dobowej morfiny	4–6
	Doustna: tabletki o kontrolo-wanym uwalnianiu 10, 30, 60, 100 i 200 mg	Chorzy nieleczeni opioidami: zwykle 10 mg co 12 godzin; chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami: zwykle 20–30 mg co 12 godzin	12
	Podskórna i dożylna: siarczan morfiny – ampułki 20 mg/1 ml	Droga podskórna: zwykle 2–3 mg co 4–6 godzin u chorych nieleczonych opioidami; najczęściej około 4–6 mg co 4–6 godzin u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami	4–6
		Droga dożylna: zwykle 1–2 mg co 4–6 godzin u chorych nieleczonych opioi-dami; najczęściej około 3–5 mg co 4–6 godzin u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami W razie potrzeby dawka może być zwiększana i powtarzana co kilka minut do ustąpienia bólu bądź wystąpienia sedacji; zazwyczaj wykorzystywana w warunkach oddziału bądź w poradni do szybkiego uzyskania analgezji	4
Oksyko-don	Doustna: roztwór wodny 1 mg/1 ml (100 ml i 250 ml)	Przeznaczony głównie do miareczkowania dawki i leczenia bólu przebiegające-go; chorzy nieleczeni opioidami: około 2,5–5 mg co 4–6 godzin; chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami: około 5–10 mg co 4–6 godzin; w leczeniu bólu przebiegającego: zwykle około 10–20% dawki dobowej oksykodonu	4–6
	Doustna: tabletki o kontro-lowanym uwalnianiu 5, 10, 20, 40, 60 i 80 mg	Chorzy nieleczeni opioidami: zwykle 5–10 mg co 12 godzin; chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami: zwykle 10–20 mg co 12 godzin	12
	Podskórna i dożylna: chloro-wodorek oksykodonu – ampułki 10 mg/1 ml i 20 mg/2 ml	Droga podskórna: zwykle 2–3 mg co 4–6 godzin u chorych nieleczonych opioidami; najczęściej około 4–6 mg co 4–6 godzin u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami	4–6
		Droga dożylna: zwykle 1–2 mg co 4–6 godzin u chorych nieleczonych opioidami; najczęściej około 3–5 mg co 4–6 godzin u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami W razie potrzeby dawka może być zwiększana i powtarzana co kilka minut do ustąpienia bólu bądź wystąpienia sedacji; zazwyczaj wykorzystywany w warunkach oddziału bądź w poradni do szybkiego uzyskania analgezji	4

cd. →

Lek	Droga podania, preparat	Dawkowanie początkowe, uwagi	Okres działania (godz.)
Fentanyl	Przeziściórna: systemy transdermalne (plastry) – uwalniają 12, 25, 50, 75 i 100 mcg/godz.  Przeziściórnowkowa: donosowa, podpoliczkowa, podjęzykowa	Zalecany najczęściej u chorych, u których wcześniej ustalono skuteczną dawkę podczas leczenia innymi „silnymi” opioidami podawanymi drogą doustną lub parenteralną – dawka początkowa fentanylu ustalana indywidualnie, w zależności od ilości podawanego uprzednio opioidu; w wybranych sytuacjach stosowany u chorych leczonych uprzednio „słabymi” opioidami, rzadziej u pacjentów nieleczonych uprzednio opioidami – dawka początkowa: 12 mcg/godz., wymagane ściśle monitorowanie chorych  Stosowany w leczeniu bólu przebijającego u chorych otrzymujących w terapii bólu podstawowego dawkę dobową co najmniej 60 mg morfiny przez okres przynajmniej 7 dni drogą doustną lub równoważną dawkę morfiny podawaną innymi drogami, lub równoważną dawkę innych opioidów; często przy braku efektu opioidów (zwykle morfiny) o natychmiastowym uwalnianiu podawanych drogą doustną lub innymi drogami; każdorazowo niezbędny proces indywidualnego miareczkowania od najniższych dostępnych dawek danego produktu; brak aktywnych metabolitów, metabolizm leku drogą enzymu CYP3A4	72
Buprenorfina	Przeziściórna: systemy transdermalne (plastry) – uwalniają 35, 52,5 i 70 mcg/godz.	Dawka początkowa: zwykle 17,5 mcg/godz. u chorych nieleczonych uprzednio opioidami i 35 mcg/godz. u chorych leczonych bez efektu „słabymi” opioidami; dawka maksymalna: 140 mcg/godz.  Metabolizm leku głównie drogą sprzęgania z kwasem glukuronowym, wydany przede wszystkim przez przewód pokarmowy; preferowany w stabilnym bólu neuropatycznym, u starszych pacjentów i u chorych z zaburzeniami czynności nerek	72–96
Oksykodon/nalokson	Doustna: tabletki o kontrolowanym uwalnianiu 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/20 mg	Chorzy nieleczeni opioidami: 5 mg/2,5 mg–10 mg/5 mg co 12 godzin; chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami: 10 mg/5 mg co 12 godzin  W leczeniu bólu przebijającego: zwykle około 10–20% dawki dobowej oksykodonu; chorzy leczeni innymi „silnymi” opioidami: dawka ustalana indywidualnie przez przeliczniki dawek równoważnych i miareczkowanie; dawka maksymalna: 2 × 80 mg/40 mg dziennie	12
Tapentadol	Doustna: tabletki o kontrolowanym uwalnianiu 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg	Chorzy nieleczeni opioidami: 50 mg co 12 godzin; chorzy leczeni bez efektu „słabymi” opioidami: 50–100 mg co 12 godzin  Dawka maksymalna: 2 × 250 mg dziennie	12
Metadon	Doustna: syrop 1 mg/1 ml	Indywidualne dawkowanie; lek zalecany jako druga lub trzecia linia leczenia przy braku skuteczności innych opioidów; powinien być stosowany przez lekarzy specjalistów medycyny paliatywnej lub doświadczonych w leczeniu bólu  Liczne interakcje lekowe, możliwe działanie kardiotoksyczne i hipoglikemia, zwłaszcza przy wyższych dawkach leku	Zmienne; 8–24

30 mg/d., oksykodon do 20 mg/d. drogą doustną) zamiast „słabych” opioidów [11].

#### Analgetyki opioidowe III stopnia drabiny analgetycznej WHO („silne” opioidy)

Pozbawione efektu pułapowego opioidy III stopnia drabiny analgetycznej WHO zalecane są w leczeniu bólu o silnym i bardzo silnym natężeniu (NRS 7–10) [12]. Na polskim rynku dostępne są: morfina, oksykodon, oksykodon/nalokson, fentanyl, buprenorfina, tapentadol i metadon; brak natomiast hydromorfonu. Według wytycznych

European Association for Palliative Care (EAPC) morfina, oksykodon i hydromorfon są opioidami pierwszego wyboru w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego u chorych na nowotwory (I, A). W leczeniu bólu przewlekłego przeciwwskazane jest stosowanie petydyny i pentazocyny ze względu na toksyczne efekty metabolitów.

**Morfina** to standardowy opioid zalecany przez WHO i Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*), z którym porównuje się siłę działania przeciwbólowego innych opioidów (I, A). Jest czystym agonistą receptorów opioidowych, przede

wszystkim  $\mu$ . Główne metabolity to morfino-3-glukuronid i morfino-6-glukuronid. Morfina jest opioidem hydrofilnym, stosowanym z wyboru w leczeniu bólu i u chorych z dusznością [13]. Umiarkowane uszkodzenie wątroby nie wpływa w istotny sposób na metabolizm leku. Chorzy z nieprawidłową czynnością nerek, z uwagi na zmniejszoną eliminację metabolitów morfiny, wymagają ścisłego monitorowania, stosowania niższych dawek, wydłużenia odstępów między kolejnymi podaniami leku, zmiany drogi podawania leku na parenteralną bądź zamiany (rotacji) na inny opioid. Istotny problem podczas leczenia morfiną może stanowić zaparcie stolca.

W leczeniu bólu morfina jest stosowana drogą doustną o natychmiastowym i zmodyfikowanym uwalnianiu bądź drogą parenteralną (podskórną, dożylną), rzadziej dokanałową. Równoważna dawka leku podawana drogą doustną jest około 3-krotnie wyższa od dawki podawanej parenteralnie, ze względu na niższe wchłanianie. Leczenie rozpoczyna się najczęściej od małych dawek, zwykle 5 mg (chorzy wcześniej nieleczeni „słabymi” opioidami) lub 10 mg (chorzy uprzednio leczeni „słabymi” opioidami), podawanych co 4–6 godzin (tabletki, rzadziej roztwór wodny o natychmiastowym uwalnianiu). Stosowanie tabletek morfiny o kontrolowanym uwalnianiu rozpoczyna się najczęściej od dawki około 20–40 mg na dobę, podzielonej co 12 godzin. Rodzaj preparatu morfiny, dawkę i drogę podania leku ustala się indywidualnie, stosując zasadę stopniowego zwiększania dawek do uzyskania zadowalającego efektu analgetycznego i możliwych do zaakceptowania przez pacjenta działań niepożądanych (miareczkowanie). W terapii bólu przebiegającego – podczas leczenia bólu podstawowego morfiną o kontrolowanym uwalnianiu podawaną doustnie – stosowane są najczęściej postaci morfiny drogą doustną o natychmiastowym uwalnianiu. U chorych, u których regularnie podaje się morfinę drogą podskórną, dawka ratunkowa leku podawana jest najczęściej tą samą drogą. Łączne stosowanie morfiny z benzodiazepinami i innymi lekami działającymi depresyjnie na OUN zwiększa ryzyko sedacji, hipotonii i depresji ośrodka oddechowego. Wiele leków przyjmowanych łącznie z morfiną, w tym leki antycholinergiczne i antagoniści receptora serotoninowego, nasila zaparcie stolca.

**Oksykodon** jest półsyntetycznym agonistą receptorów  $\mu$  i  $\kappa$  (I, A). Niezmieniony oksykodon i metabolity są wydalone głównie przez nerki, co nakazuje ostrożne stosowanie leku przy zaburzeniu ich funkcji. Oksykodon podaje się drogą doustną bądź parenteralną (podskórną lub dożylną). Współczynnik równoważnej dawki morfiny do oksykodonu wynosi 1,5–2:1 dla drogi doustnej. Zmieniając sposób podawania oksykodonu z drogi parenteralnej na doustną, stosuje się współczynnik 1:2, to znaczy dawka podawana doustnie jest dwukrotnie wyższa od podawanej drogą parenteralną. Tabletki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu są

stosowane co 12 godzin. Podczas leczenia oksykodonom jako lekiem podstawowym w bólach przebiegających można stosować oksykodon lub morfinę o natychmiastowym uwalnianiu bądź przezsłuzówkowe preparaty fentanylu.

**Oksykodon/nalokson** stanowi połączenie oksykodonu z naloksonem w proporcji 2:1 w jednej tabletkie o kontrolowanym uwalnianiu. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność produktu w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory i w innych schorzeniach, z równoczesną poprawą lub zapobieganiem wystąpieniu zaparcia stolca wywołanego opioidem [14]. Zalecana dawka dobową produktu nie może przekraczać 160 mg/80 mg i powinna być osiągana stopniowo, drogą miareczkowania. Przeciwwskazania do stosowania oksykodonu/naloksonu są typowe dla opioidów; ponadto należą do nich: istotne zaburzenia czynności wątroby i krążenia wrotnego, zaburzenia czynności nerek, alergia na składniki preparatu oraz biegunka.

**Fentanyl** jest czystym agonistą receptora opioidowego  $\mu$ . Jego siła analgetyczna w porównaniu z morfiną wynosi około 100:1. Znaczną lipofilność leku wykorzystuje się w terapii drogą transdermalną. Fentanyl jest metabolizowany drogą enzymu CYP3A4 w wątrobie do nieaktywnego norfentanylu, a następnie wydalany przez nerki w ponad 90% w postaci nieaktywnych metabolitów. Dobrze tolerują go chorzy z umiarkowaną niewydolnością wątroby i nerek. Stosowanie fentanylu drogą przezskórną i dożylną jest dość bezpieczne w przypadku zaawansowanej przewlekłej choroby nerek (stopnie 4–5) z filtracją kłębuszkową poniżej 30 ml/min. W porównaniu do morfiny fentanyl wykazuje mniej nasilone działanie sedatywne i w niewielkim stopniu uwalnia histaminę, ponadto rzadziej wywołuje zaparcie stolca.

Fentanyl jest podawany przezsłuzówkowo i parenteralnie; drogą przezskórną stosuje się plastry – przyklejane co 72 godziny, przy czym efekt przeciwbólowy po założeniu pierwszego plastra występuje po około 12 godzinach, a pełna skuteczność analgetyczna osiągana jest po 2–5 zmianach plastrów (II, B). Fentanyl drogą przezskórną jest najczęściej zalecany u chorych leczonych wcześniej innymi opioidami III stopnia drabiny analgetycznej WHO; niekiedy – u pacjentów nieuzyskujących skutecznej analgezji podczas podawania „słabych” opioidów; rzadko – u nieotrzymujących uprzednio opioidów. W wypadku dwóch ostatnich wymienionych grup chorych zalecane jest podanie najniższej dawki leku (12 mcg/godz.) i dokładne monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów, u których występuje podwyższona temperatura ciała, ze względu na zwiększoną szybkość uwalniania leku.

W bólach przebiegających podczas leczenia transdermalnym fentanylem i innymi opioidami można stosować produkty fentanylu o szybkim początku działania przeciw-



**Tabela 2.** Produkty fentanylu stosowane w leczeniu epizodów bólu przebijającego

Wybrane parametry farmakokinetyczne	Droga podania			
	Podjęzykowa (Vellofent)	Dopoliczkowa (Effentora)	Donosowa (Instanyl)	Donosowa (Pecfent)
Biodostępność bezwzględna (%)	70	65	89	60
Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy krwi (minuty)	50–90	47	9–15	15–21
Okres półtrwania (godz.)	12	22	3–4	15–25
Początek efektu przeciwbólowego (min)	5–10	10–15	5–7	5–10

bólowego drogą donosową lub tabletki drogą podjęzykową albo podjęzykową (tab. 2). Podstawową zasadę stosowania przezśluzówkowych produktów fentanylu stanowi miareczkowanie dawki, które oprócz rozpoczęcia leczenia bólu przebijającego obowiązuje również przy zmianie rodzaju produktu fentanylu (np. z podawanego drogą podjęzykową na donosową lub odwrotnie, a także różnych produktów podawanych drogą donosową), po zamianie z wcześniejszego podawania innych, tradycyjnych opioidów w terapii bólu przebijającego (np. krótkodziałających produktów morfiny lub oksykodonu), a także w sytuacji istotnej zmiany dawkowania opioidu stosowanego w leczeniu bólu podstawowego, na przykład rotacji (zamiany) opioidu. Należy również podkreślić, że według charakterystyki produktu leczniczego produkty fentanylu o szybkim początku działania mogą być zalecane wyłącznie chorym, którzy wykazują tolerancję na opioidy (60 mg/d. morfiny podawanej doustnie lub równoważna dawka morfiny podanej inną drogą, lub równoważna dawka innego opioidu, stosowane przynajmniej przez 7 dni). Podczas leczenia transdermalnym fentanylem w leczeniu bólu przebijającego można także podawać morfinę drogą doustną o natychmiastowym uwalnianiu lub innymi drogami (podskórną, dożylną).

**Buprenorfina** jest częściowym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  i antagonistą receptora opioidowego  $\kappa$ . Siła działania buprenorfiny jest około 75 × większa od morfiny. W przedziale przeciwbólowych dawek terapeutycznych (tj. do ok. 15 mg/d.) buprenorfina zachowuje się jak czysty agonista receptora opioidowego  $\mu$  i nie wykazuje efektu pułapowego. Metabolity leku są wydalone w 70–80% drogą przewodu pokarmowego i w niewielkiej ilości przez nerki. Buprenorfina jest bezpiecznym opioidem u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek oraz u pacjentów dializowanych. Szybko wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej i jest stosowana w postaci tabletek podjęzykowych podawanych co 6–8 godzin. Ze względu na znaczną lipofilność lek stosuje się drogą transdermalną w postaci plastrów naklejanych na skórę co 72–96 godzin (II, B). Efekt przeciwbólowy w przypadku pierwszego plastra buprenorfiny występuje po około 12 godzinach. Podczas leczenia transdermalną buprenorfiną jako lekiem podstawowym w terapii bólu przebijającego najczęściej stosowane są

morfiną drogą doustną bądź podskórną lub fentanyl w preparatach o szybkim początku działania przeciwbólowego. Buprenorfina w postaci plastrów jest jedynym „silnym” opioidem dostępnym na druki recepty Rp.

**Tapentadol** jest przedstawicielem nowej grupy analgetyków opioidowych o złożonym mechanizmie działania: wpływa agonistycznie na receptory opioidowe głównie  $\mu$  i hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny w OUN. Dzięki złożonemu mechanizmowi analgezji tapentadol wykazuje efekt przeciwbólowy typowy dla opioidów i leków przeciwdepresyjnych z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Oprócz skutecznej analgezji, w tym u chorych z bólem neuropatycznym, tapentadol cechuje dobra tolerancja leczenia, ograniczone — w porównaniu z innymi opioidami — działania niepożądane związane z wpływem na receptory opioidowe (szczególnie istotne w zakresie negatywnego wpływu na czynność przewodu pokarmowego), niewielkie ryzyko interakcji z innymi lekami (metabolizm poza układem enzymów cytochromu P-450) oraz mniejszy potencjał wywołania uzależnienia.

**Metadon** jest syntetycznym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  i  $\kappa$  oraz antagonistą receptora NMDA; podwyższa poziom monoamin. Siła działania w porównaniu do morfiny podawanej drogą doustną wynosi około 4–12:1. Metadon powoduje mniej nasilone niż w wypadku morfiny zaparcie stolca, nudności i wymioty. Może być bezpiecznie stosowany w przewlekłej niewydolności nerek i u chorych dializowanych. Ze względu na kompleksową farmakokinetykę, znaczne ryzyko interakcji lekowych i wydłużenie odcinka QT oraz możliwość wywołania hipoglikemii (przy dawkach przekraczających 40 mg na dobę) zalecane jest, aby leczenie metadonem było prowadzone przez lekarza doświadczonego w terapii bólu. Lek jest stosowany w postaci syropu (stężenie 1 mg/1 ml) drogą doustną co 8–12 godzin w dawce początkowej jednorazowej około 2,5–5 mg. Początkowo zaleca się nieprzekraczanie dawki dobowej 10 mg leku u chorych nieleczonych wcześniej innymi „silnymi” opioidami. U chorych, u których nie udaje się zapewnić właściwego efektu przeciwbólowego bądź występują nasilone działania niepożądane podczas leczenia innymi opioidami, sugerowane jest rozważenie zamiany na metadon. Poza leczeniem bólu przewlekłego metadon sto-

sowany jest w terapii uzależnienia od opioidów i zespołów abstynencyjnych.

### Objawy niepożądane analgetyków opioidowych

Indywidualny układ receptorów opioidowych u każdego człowieka może być przyczyną różnego efektu przeciwbólowego opioidów oraz innego profilu i nasilenia działań niepożądanych. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi opioidów są zaparcia stolca i inne objawy popioidowych zaburzeń jelitowych. Od początku leczenia opioidami zwykle konieczne jest profilaktyczne stosowanie drogą doustną leków przeczyszczających osmotycznych (makrogol lub laktuloza), samodzielnie lub w skojarzeniu ze środkami drażniącymi (pochodne senesu lub bisakodyl), niekiedy również drogą doodbytniczą (np. czopki glicerynowe). Rzadziej obserwowanymi objawami niepożądanymi opioidów są nudności i wymioty — w leczeniu najczęściej stosuje się metoklopramid, haloperidol i tietylperazynę. Spośród innych niekorzystnych objawów opioidów należy wymienić: senność, suchość w ustach, zaburzenia równowagi, świąd skóry, nadmierną potliwość, halucynacje, depresję oddechową (występuje rzadko i najczęściej w związku z niewłaściwym dawkowaniem opioidu), objawy ze strony układu moczowego (zatrzymanie moczu), mioklonie i bardzo rzadko napady drgawkowe. W razie wystąpienia depresji oddechowej należy podać dożylnie nalokson (1 ampułkę = 400 µg należy rozcieńczyć w 10 ml soli fizjologicznej i podawać 40–80 µg, tj. 1–2 ml, co 30–60 sekund, do ustąpienia objawów przedawkowania opioidów).

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych opioidów powszechnie stosowane są cztery strategie postępowania: zmniejszenie dawki opioidu podawanego systemowo, leczenie objawowe, zmiana drogi podania opioidu oraz rotacja (zamiana) opioidów. Pojęcie rotacji opioidów oznacza zmianę aktualnie stosowanego analgetyku opioidowego na inny opioid. Zamiana opioidów umożliwia eliminację metabolitów, co może być istotne u chorych leczonych morfiną, u których dochodzi do pogorszenia czynności nerek lub odwodnienia. Podobnie, przy braku skuteczności przeciwbólowej leczenia jednym opioidem, należy dokonać zamiany na inny opioid. Z uwagi na niepełną tolerancję krzyżową należy zachować ostrożność przy przeliczaniu odpowiadających sobie dawek różnych opioidów i stosować raczej niższe przeliczniki niż wynikające z tabel równoważnych dawek opioidów, których przydatność w praktyce klinicznej jest ograniczona. W każdym przypadku pacjent wymaga określenia wielkości dawki dodatkowej jednorazowej i dobowej oraz ścisłego monitorowania w okresie doboru skutecznej dawki leku. U większości chorych zamiana opioidów poprawia skuteczność leczenia bólu i zmniejsza nasilenie działań niepożądanych. Dość częstą praktykę stanowi obecnie kojarzenie dwóch opioidów III stopnia drabiny analgetycznej WHO (np. morfiny lub oksykodonu z fentanylem lub buprenorfiną), co opiera się na nieco innym

wiązaniu z podtypami receptorów i różnicach we własnościach fizykochemicznych różnych opioidów. Brak jednak do tej pory jasnych wytycznych, ze względu na niewielką liczbę przeprowadzonych badań klinicznych w tym zakresie [15].

### Leki wspomagające i adiuwanty analgetyczne (koanalgetyki)

Leki wspomagające są zalecane na każdym stopniu drabiny analgetycznej WHO. Wyróżnia się wśród nich koanalgetyki (adiuwanty analgetyczne), działające przeciwbólowo lub nasilające działanie przeciwbólowe innych analgetyków, i leki zapobiegające działaniom niepożądanym opioidów lub stosowane w ich leczeniu (leki przeczyszczające, przeciwwymiotne). O ile analgetyki są dobierane stosownie do nasilenia bólu, o tyle w doborze adjuwantów analgetycznych zwraca się uwagę przede wszystkim na konkretne rozpoznanie patomechanizmu bólu. Koanalgetyki są szczególnie przydatne w leczeniu bólu z komponentem neuropatycznym i kostnym (tab. 3) [16]. Najczęściej stosuje się **leki przeciwpadaczkowe** — głównie gabapentynoidy (gabapentynę i pregabalinę), rzadziej starsze: kwas walproinowy, klonazepam, karbamazepinę (I, A). Ponadto, często stosowane są **leki przeciwdepresyjne** — inhibitory zwrotnego wychwytu noradrenaliny i serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna), trójcykliczne (amitryptylina, nortryptylina) (I, A). Inne grupy leków stosowane w leczeniu bólu neuropatycznego obejmują leki podawane miejscowo (lignokaina i kapsaicyna) (II, C) oraz systemowo — blokujące receptory NMDA (ketamina i deksrometorfan) (II, B). W bólu kostnym stosowane są najczęściej NLPZ (II, A), bisfosfoniany i denosumab oraz — ze względu na częsty komponent bólu neuropatycznego — leki przeciwpadaczkowe. W terapii bólu neuropatycznego wywołanego uciskiem na nerw i kostnego podaje się glikokortykoidy, zwłaszcza przy zajęciu układu oddechowego i współwystępowaniu duszności, nowotworach wątroby i przerzutach do mózgowia. Należy zwracać uwagę na przestrzeganie zasad ostrożnego dawkowania (miaręczkowania) adjuwantów analgetycznych, przede wszystkim w skojarzeniu z opioidami, co pozwala uniknąć, a przynajmniej istotnie ograniczyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych [17].

### Niefarmakologiczne metody leczenia bólu

U części chorych na nowotwory ból o silnym natężeniu nie zawsze udaje się skutecznie leczyć postępowaniem wyłącznie farmakologicznym. U tych pacjentów wykorzystywane są **metody niefarmakologiczne: radioterapia, chirurgia, fizjoterapia i psychoterapia**. W bólu kostnym skuteczna jest radioterapia, która u 60–80% chorych powoduje istotne zmniejszenie natężenia lub całkowite ustąpienie bólu, a efekt analgetyczny utrzymuje się przez wiele miesięcy. U części chorych wykorzystywane są techniki zabiegowe, w tym operacje ortopedyczne, unieruchomienie chirurgiczne (stabilizacja, wertebroplastyka) w przypadku

**Tabela 3.** Najczęściej stosowane adjuwanty analgetyczne w leczeniu bólu u chorych na nowotwory

Grupa leków	Lek	Dawkowanie, uwagi	Okres działania (godz.)
Przeciwdrgawkowe	Gabapentyna	Początkowo 2–3 × 100–200 mg; najczęściej dawka stopniowo zwiększana do 900–2400 mg/d.; niezalecane dawki powyżej 3600 mg/d.	8
	Pregabalina	Początkowo 2 × 75 mg, w razie potrzeby stopniowo zwiększana; dawka maksymalna 2 × 300 mg; lek stosowany w leczeniu uogólnionego lęku	9–12
Przeciwdepresyjne	Duloksetyna	Dawka początkowa najczęściej 1 × 60 mg, w razie potrzeby zwiększana do 1 × 120 mg; niezalecane równoległe podawanie inhibitorów CYP1A2 i CYP2D6 oraz nieodwracalnych inhibitorów MAO; może powodować wzrost ciśnienia tętniczego krwi; palenie tytoniu obniża AUC leku o 50%	16–24
	Wenlafaksyna	Dawkowanie 1 × 75 mg; w razie potrzeby dawka zwiększana do 1 × 150 mg; leczenie bólu neuropatycznego poza ChPL; metabolizowana drogą CYP2D6 do głównego aktywnego metabolitu O-demetylowenlafaksyny i CYP3A4 do N-demetylowenlafaksyny; w skojarzeniu z lekami sympatykomimetycznymi działa kardiotoksycznie	12
	Amitryptylina	Dawkowanie początkowo 1 × 25 mg; w razie potrzeby dawka zwiększana stopniowo do 1 × 75 mg; leczenie bólu neuropatycznego poza ChPL; metabolizowana drogą CYP2D6 do aktywnego metabolitu nortryptyliny, który cechuje długi i zmienne (20–100 godz.) okres półtrwania; wykazuje silne działanie przeciwmuskarynowe i przeciwhistaminowe oraz liczne objawy niepożądane	24
Glikokortykosteroidy	Deksametazon	Dawkowanie najczęściej 1 × 4–16 mg lub w 2 dawkach podzielonych; efekt przeciwzapalny wykorzystywany najczęściej w krótkotrwałym leczeniu bólu kostnego i wywołanego uciskiem na nerw; liczne wskazania w stanach nagłych i w terapii wspomagającej oraz efekt hamujący rozwój niektórych nowotworów	36

ChPL – charakterystyka produktu leczniczego

patologicznych złamań trzonów kręgów, blokady splotów nerwowych i nerwów obwodowych, neurolizy układu współczulnego i podanie analgetyków drogą dokanałową (podpajęczynówkową lub zewnątrzoponową). Z uwagi na złożoną etiologię bólu i występowanie bólu totalnego wielu chorych wymaga psychoterapii i wsparcia socjalnego oraz duchowego.

### Metody interwencyjne leczenia bólu

Rozwój farmakoterapii, a zwłaszcza wprowadzenie wielu opioidów i adjuwantów analgetycznych spowodował, że w ostatnich latach znaczenie metod interwencyjnych znacznie zmalało, choć są one rozważane u 5–10% chorych. Główne wskazanie do zastosowania metod interwencyjnych stanowią dolegliwości bólowe odporne na leczenie farmakologiczne, o ograniczonym zakresie i wyraźnym umiejscowieniu, lub też objawy niepożądane farmakoterapii, które są odporne na leczenie [18].

**Zabiegi neurodestrukcyjne mogą być zastosowane** we wczesnej fazie choroby [zwłaszcza neuroliza splotu trzewnego (II, B) lub podbrzusznego górnego (II, C)], zanim nowotwór spowoduje istotne zniekształcenia anatomiczne. *Nie należy traktować interwencyjnych metod leczenia jako IV stopnia drabiny analgetycznej WHO, ale powinno się je wykonywać odpowiednio wcześniej, kiedy chory zaczyna*

*odczuwać dolegliwości bólowe. Takie podejście pozwala na znaczne ograniczenie złożonego leczenia farmakologicznego i/lub opóźnienie jego rozpoczęcia.*

Logiczną przesłankę do ich zastosowania stanowi również możliwość działania bezpośrednio w miejscu powstawania bólu. Wcześniej wykonana, niekiedy jedna blokada, może zapobiec rozwinięciu potencjalnego zespołu bólowego (ból fantomowy po amputacji kończyny/piersi, ból po torakotomii/mastektomii). Szczególne znaczenie mają blokady w zespołach bólowych, w których czynnikiem modulującym jest nadmierna aktywność układu współczulnego. Klasyczny przykład bólu, który może być zależny od układu współczulnego, stanowi ból neuropatyczny występujący w 5–8% ogółu populacji i u ponad 30% chorych na nowotwory; dlatego blokady stanowią istotny element terapii tego rodzaju bólu. Inną możliwością wykorzystania technik interwencyjnych jest ich zastosowanie do wstrzykiwania leków (opiodów, klonidyny, baklofenu i kortykosteroidów) w okolicę struktur objętych procesem chorobowym (do stawu i do przestrzeni zewnątrzoponowej) [19]. U chorych na nowotwory pozytywny efekt ciągłej blokady zewnątrzoponowej (II, C) lub podpajęczynówkowej (II, B) dotyczy szczególnie bólu neuropatycznego i kostnego, niekiedy również zapalnego poprzez zmniejszenie obrzęku wokół rdzenia kręgowego.

Blokady wykorzystywane są również jako ważna metoda diagnostyczno-prognostyczna. Pozytywny, lecz krótkotrwały efekt blokady może potwierdzić wskazanie do wykonania zabiegu neurodestrukcyjnego. U chorych na nowotwory zawsze należy wnikliwie rozważyć nie tylko wszystkie zalety, ale także potencjalne niepożądane skutki postępowania terapeutycznego. W każdym przypadku zastosowania technik interwencyjnych istnieje ryzyko wystąpienia powikłań i objawów niepożądanych. Trwałe uszkodzenie struktur nerwowych, a szczególnie nerwu obwodowego, może wiązać się z przykrymi konsekwencjami, takimi jak parestezje, uczucie drętwienia oraz deficyt ruchowy, dlatego przed wykonaniem zabiegu neurodestrukcyjnego należy poinformować chorych o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych i potencjalnych powikłań. Konieczne jest również uzyskanie świadomej, pisemnej zgody chorych na przeprowadzenie zabiegu. Wykonanie zabiegu neurodestrukcyjnego można poprzedzić blokadą diagnostyczno-prognostyczną z użyciem leków znieczulenia miejscowego (LZM). Takie postępowanie pomaga ustalić źródło bólu i jego mechanizm, ponadto „pokazuje” chorym zalety i wady przyszłej neurolizy/termolezji. Należy pamiętać, że LZM działają zawsze silniej niż środek neurodestrukcyjny, ponadto chory jest dwukrotnie narażony na wykonanie takiego samego zabiegu. Warto zawsze wykonanie blokady diagnostycznej głęboko przemyśleć.

Zabiegi neurodestrukcyjne mogą być przeprowadzane przez działanie czynników fizycznych, chemicznych oraz mechanicznych. Czynniki fizyczne, które uszkodzają włókna nerwowe, to: kriolezja (niska temperatura) i termolezja (wysoka temperatura), roztwory hipo- i hiperosmotyczne. Do czynników chemicznych uszkodzających włókna nerwowe zalicza się alkohol etylowy, fenol i glicerol, a czynnik mechaniczny stanowi wykonanie przecięcia chirurgicznego.

Mechanizm neurodestrukcyjny związku chemicznego o działaniu neurolitycznym polega na wywołaniu tak zwanego wallerianowskiego zwyrodnienia włókien nerwowych, co przejawia się dezintegracją substancji białkowych i lipidowych w aksonach, jak również zmianami w osłonkach mielinowych. Wzrost ciśnienia płynów wewnątrz włókna nerwowego upośledza przepływ krwi w naczyniach krwionośnych zaopatrujących dany nerw. Krótko po zniszczeniu struktur nerwowych rozpoczyna się proces regeneracji, którego czas trwania zależy od rozległości neurodestrukcji – zazwyczaj włókno nerwowe ulega regeneracji z prędkością około 1 mm na dobę. Lek powinien zostać podany w okolicę nerwu, bez naruszania jego struktury.

**Alkohol etylowy** jest najstarszym i najczęściej używanym środkiem neurolitycznym o niskiej toksyczności, stosowanym w stężeniu 50–100% (najczęściej ok. 65%). Neuroliza alkoholowa występuje szybko i utrzymuje się przez około 5–7 miesięcy. Do czynników ograniczających zastosowanie alkoholu należy szybka dyfuzja w tkankach,

która wymaga zastosowania dużych objętości, co powoduje, że trudniej jest uzyskać ograniczone przestrzenne działanie neurolityczne. Ponadto, podczas wstrzykiwania alkoholu chory może odczuwać ból i może wystąpić tak zwane alkoholowe zapalenie nerwu. Drażniące działanie alkoholu na tkanki można zminimalizować przez stosowanie w mieszaninie LZM, tak aby stężenie alkoholu wynosiło około 65%; korzystne jest również przepłukanie igły 1–2 ml 0,9% chlorku sodu (NaCl) lub lidokainy. Przypadkowe dostanie się alkoholu do tkanek może spowodować miejscową neuralgię.

**Fenol** słabo rozpuszcza się w wodzie; w temperaturze pokojowej można uzyskać stężenie 6–7%. Ponieważ bardzo dobrze rozpuszcza się w glicerolu, wyższe stężenia fenolu (10–15%) można uzyskać, posługując się tym rozpuszczalnikiem. Zaletą roztworu fenolu w glicerolu jest jego wolniejsze uwalnianie z roztworu, a tym samym pewniejsze działanie neurolityczne. Wadę stanowi natomiast duża gęstość glicerolu, która utrudnia wstrzykiwanie takiego roztworu przez cienką, długą igłę. Efekt fenolu jest dwufazowy: działanie miejscowo znieczulające pojawia się po kilkunastu sekundach od wstrzyknięcia i ustępuje po kilku lub kilkunastu godzinach, a właściwe działanie neurolityczne rozwija się powoli, w okresie około 2 tygodni. Fenol działa neurolitycznie w stężeniu powyżej 5%. Dawka całkowita nie powinna przekraczać 600–800 mg. Największą wadą fenolu jest jego toksyczność. Podany przypadkowo drogą dożylną może spowodować zgon pacjenta w mechanizmie ostrej niewydolności nerek. Czas działania neurolitycznego fenolu jest trudny do przewidzenia; najczęściej wynosi około 2–4 miesięcy.

**Glicerol** powoduje analgezę i jednocześnie, w przeciwieństwie do alkoholu i fenolu, nie znosi całkowicie czucia dotyku, co przez niektórych chorych jest bardzo źle tolerowane. Zaburzenia czucia dotyku po zastosowaniu alkoholu lub fenolu to objaw, który część pacjentów toleruje bardzo źle. Mechanizm działania glicerolu nie został w pełni poznany; prawdopodobnie głównie oddziałuje na patologicznie zmienione, zmielinizowane włókna osiowe. Wadą glicerolu jest jego znaczna lepkość, utrudniająca wstrzyknięcie.

W praktyce klinicznej wykonuje się głównie zabiegi neurodestrukcyjne w zakresie włókien i/lub zwojów współczulnych, neurodestrukcję korzeni czuciowych rdzenia kręgowego oraz wybiórczo nerwów mieszanych [20]. Najczęstsze zastosowanie blokad i neuroliz u chorych na nowotwory przedstawiono w tabeli 4.

## Podsumowanie

Uzyskanie optymalnego efektu przeciwbólowego u chorych na nowotwory wymaga kompleksowej oceny klinicznej bólu, z możliwie dokładnym rozpoznaniem patomechanizmu, nasilenia i wzorca czasowego dolegliwości bólowych



**Tabela 4.** Zastosowanie blokad i neuroliz u chorych na nowotwory

Rodzaj bólu	Blokada/neuroliza/termolezja	Komentarz
<b>I. Ból somatyczny</b>		
Mięśniowo-powięziowy	Blokady punktów spustowych, ostrzykiwanie mięśni i ich powięzi, blokady nerwów obwodowych (np. nerwu nadłopatkowego, nerwów międzyżebrowych)	Metody bardzo proste technicznie, bezpieczne, warte wypróbowania i propagowania
Kostno-stawowy	Blokady stawów międzykręgowych, międzywyrostkowych	Trudne technicznie wykonanie, wymaga doświadczenia; blokada może dać efekt długotrwały
<b>II. Ból trzewny</b>		
Wywołany nowotworem	Zwój gwiaździsty lub (C7-Th3) Splot trzewny Splot podbrzusny górny Odcinek lędźwiowy pnia współczulnego	Trudne technicznie, wymaga doświadczenia; metody skuteczne, ale konieczne terapie wspomagające i monitorowanie położenia końca igły pod torem wizyjnym RTG lub USG
Kolkowy	Zewnątrzoponowa blokada w odcinku lędźwiowym	Alternatywa dla opioidów stosowanych systemowo
Zawał mięśnia sercowego	Blokada zwoju gwiaździstego, blokada zewnątrzoponowa w odcinku piersiowym (Th1–Th4)	Dobry efekt przeciwbólowy, obniżenie ciśnienia w tętnicy płucnej
<b>III. Ból naczyniowy</b>		
	Zwój gwiaździsty lub C7-Th3 Odcinek lędźwiowy pnia współczulnego	Efekt zależy od stopnia zaawansowania choroby, wysoka skuteczność w bólach spoczynkowych
<b>IV. Ból neuropatyczny</b>		
Zespół wieloobjawowego bólu miejscowego	Zwój gwiaździsty Th2 Odcinek lędźwiowy pnia współczulnego Odcinkowa sympatektomia dożylna	We wczesnym okresie terapia z wyboru
Zespół Pancoasta	Zwój gwiaździsty Blokada zewnątrzoponowa w odcinku szyjnym	Alternatywa w przypadku nieskutecznej farmakoterapii bólu neuropatycznego
Neuralgie nerwów czaszkowych	Blokady gałęzi obwodowych nerwów czaszkowych Blokady zwoju Gassera Blokady zwoju skrzydłowo-podniebiennego	Proste technicznie, skuteczne we wczesnym okresie choroby Trudne technicznie, wymagające doświadczenia i obrazowania położenia końca igły pod torem wizyjnym RTG
Neuralgia popółpaścowa	Blokady układu współczulnego	Skuteczne przez pierwsze 6 miesięcy od początku choroby
Radikulopatie	Blokada zewnątrzoponowa Blokady przykręgowe z dodatkiem steroidu	Skuteczne w ostrej fazie choroby
Bóle kikuta	Blokada punktów spustowych	Proste technicznie, wymagają co najmniej stymulacji; terapia z wyboru we wczesnym okresie choroby
Bóle fantomowe	Blokady układu współczulnego	Wymagają monitorowania położenia końca igły pod kontrolą toru wizyjnego RTG lub USG

(ból podstawowy i przebijający – epizodyczny). Ocena bólu powinna uwzględniać również inne objawy, choroby współistniejące oraz sferę psychologiczną, socjalną i duchową, które mogą przyczyniać się w istotny sposób do cierpienia chorych i występowania bólu totalnego. Istotne znaczenie odgrywa również prowadzone leczenie przyczynowe miejscowe i systemowe, które może wywoływać lub nasilać dolegliwości bólowe wywołane chorobą nowotworową

bądź innymi schorzeniami. Włączenie leczenia zgodnego ze standardami i specyficznego dla patomechanizmu, wzorca czasowego i natężenia bólu, zwiększa skuteczność i istotnie skraca czas niezbędny do osiągnięcia skutecznej analgezji, ponadto przyczynia się do zmniejszenia nasilenia i częstości występowania działań niepożądanych analgetyków. U chorych na nowotwory i w innych rodzajach bólu przewlekłego standardem jest postępowanie oparte

na algorytmie drabiny analgetycznej WHO. Zalecana jest indywidualizacja terapii bólu w zależności od sytuacji klinicznej pacjenta i zapewnienie skutecznego leczenia innych objawów towarzyszących chorobie nowotworowej. Opieka paliatywna i wspierająca znacząco poprawiają jakość życia chorych na nowotwory, mogą wydłużyć całkowity czas przeżycia oraz pozytywnie wpływają na jakość życia rodzin i opiekunów.

## Piśmiennictwo

- Higginson IJ, Murtagh F. Cancer pain epidemiology. In: Bruera E, Portenoy RK (ed.) Cancer Pain. Assessment and Management. Cambridge University Press. 2010; 3: 37–52.
- Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009; 20(8): 1420–1433, doi: [10.1093/annonc/mdp001](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001), indexed in Pubmed: [19244085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244085/).
- van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007; 18(9): 1437–1449, doi: [10.1093/annonc/mdm056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056), indexed in Pubmed: [17355955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355955/).
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer*. 2002; 94(3): 832–839, doi: [10.1002/cncr.10249](https://doi.org/10.1002/cncr.10249), indexed in Pubmed: [11857319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857319/).
- Bennett M. Treatment of cancer pain. In: Tracey I (ed.). Pain 2012. Refresher courses 14th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle. 2012: 301–316.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012; 13(2): e58–e68, doi: [10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2), indexed in Pubmed: [22300860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22300860/).
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23 Suppl 7: vii139–vii154, doi: [10.1093/annonc/mds233](https://doi.org/10.1093/annonc/mds233), indexed in Pubmed: [22997447](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22997447/).
- World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva.
- Mercadante S. Pharmacological management of cancer pain. In: Mogil J (ed.). Pain 2010. An Updated Review. Refresher Course Syllabus. IASP Press, Seattle. 2010: 37–41.
- Kalso E. Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. In: Mogil J (ed.). Pain 2010 — An Updated Review. IASP Press, Seattle. 2010: 207–216.
- McPherson M. Opioid therapy for cancer pain. In: Tracey I (red.). Pain 2012. Refresher courses 14th World Congress on Pain. McPherson M. ed. IASP Press, Seattle 319–326.
- Hardy J, Nauck F. Opioids for cancer pain. In: Walsh D, Caraceni A, Fainsinger R (ed.) Palliative Medicine. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2009: 1404–1411.
- Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Ann Oncol*. 2008; 19(1): 44–48, doi: [10.1093/annonc/mdm462](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm462), indexed in Pubmed: [18073222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073222/).
- Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer*. 2015; 23(3): 823–830, doi: [10.1007/s00520-014-2435-5](https://doi.org/10.1007/s00520-014-2435-5), indexed in Pubmed: [25218610](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25218610/).
- Krajnik M, Wordliczek J, Dobrogowski J. Standardy leczenia bólu u chorego na nowotwór. *Terapia* 2010; 248–249: 3–9.
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 162–173, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0), indexed in Pubmed: [25575710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25575710/).
- Leppert W. Pain management in patients with cancer: focus on opioid analgesics. *Curr Pain Headache Rep*. 2011; 15(4): 271–279, doi: [10.1007/s11916-011-0201-7](https://doi.org/10.1007/s11916-011-0201-7), indexed in Pubmed: [21479998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21479998/).
- Garg R, Joshi S, Mishra S, et al. Evidence based practice of chronic pain. *Indian J Palliat Care*. 2012; 18(3): 155–161, doi: [10.4103/0973-1075.105684](https://doi.org/10.4103/0973-1075.105684), indexed in Pubmed: [23439674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439674/).
- Bhatnagar S, Gupta M. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Interventional Pain Management in Cancer Pain. *Indian J Palliat Care*. 2015; 21(2): 137–147, doi: [10.4103/0973-1075.156466](https://doi.org/10.4103/0973-1075.156466), indexed in Pubmed: [26009665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26009665/).
- Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski DM, de Walden Gałuszko K, Wyrwicz LS. Postępowanie w bólach nowotworowych. In: Krzakowski M, Warzocha K (ed.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych 2013 rok. Via Medica, Gdańsk 2013: 627–637.